



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 439 640 A1**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 90101706.1

51 Int. Cl.⁵: **A61K 33/06, A61K 33/32,**
/(A61K33/32,33:24,33:06)

22 Anmeldetag: 29.01.90

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
07.08.91 Patentblatt 91/32

64 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR IT LI LU NL

71 Anmelder: **Schneider, Karl**
Ostlandstrasse 12
W-6427 Bad Salzschlirf(DE)

72 Erfinder: **Schneider, Karl**
Ostlandstrasse 12
W-6427 Bad Salzschlirf(DE)
Erfinder: **Diezel, Prof. Dr. sc. med.**
Hautklinik
Rostock(DE)
Erfinder: **Schröpl, Prof. Dr.**
Neikenstrasse 2
W-6201 Wiesbaden-Naurod(DE)

74 Vertreter: **Linser, Heinz et al**
Patentanwältin Heinz Linser Dipl. Ing.
Eckhardt Eyer Robert-Bosch-Strasse 12a
Postfach 10 22 10
W-6072 Dreieich(DE)

54 Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Therapie von Hauterkrankungen.

57 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Therapie entzündlicher Hautkrankheiten bzw. zur Abschwächung allergischer entzündlicher Reaktionen der Haut. Hierzu werden Magnesium-Ionen in Form eines gelösten Magnesium-Salzes oder eines Magnesium-Salzgemisches in Trägersubstanzen verwendet. Als besonders geeignet für eine therapeutische Anwendung beim Menschen sind Mg und dessen Salze deswegen, weil diese nicht toxisch sind. Deren entzündungshemmende Wirkung kann durch UV-Licht noch verstärkt werden. Die Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin, die pharmazeutische Industrie und die kosmetische Industrie.

EP 0 439 640 A1

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MITTELEN ZUR THERAPIE VON HAUTERKRANKUNGEN

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Therapie bzw. Abschwächung allergischer, entzündlicher und autoimmunologischer Hauterkrankungen. Die Anwendungsgebiete der Erfindung erstrecken sich auf das Gesundheitswesen, die pharmazeutische und die kosmetische Industrie.

Bestimmte entzündliche Erkrankungen der menschlichen Haut, wie beispielsweise Ekzeme, möglicherweise auch die Psoriasis entstehen, wenn epidermale Langerhans-Zellen, im folgenden mit ELZ bezeichnet, Substanzen wie Fremdanogene oder körpereigene Moleküle, phagozytieren und sich als Folge zytotoxische T-Lymphozyten bilden, die gegen die ursprünglich phagozytierten Moleküle gerichtet sind. Befinden sich die Moleküle auf der Zelloberfläche, werden die Zellen zerstört und es resultiert eine Entzündung.

Siehe hierzu die folgende Übersicht: W. Diesel und G. Stingl: Dermatol. Monatsschr. 171 (1985) 303.
Der entzündliche Vorgang wird durch sogenannte "Entzündungsenzyme", primär Lipoxxygenasen unterhalten.

Eine Hemmung entzündlicher Prozesse bei Hauterkrankungen wird bisher durch folgende Therapeutika bzw. Therapieprinzipien erreicht:

1. Glukokortikoide [M. Furne u. S.I. Katz: J. Invest. Dermatolog. 92 (1989) 342; W. Aberer et al.: J. Immunol. 136 (1986) 1210]
2. UV-Licht [D.V. Belsito et al.: J. Exp. Med. 155 (1982) 291; W. Aberer et al.: J. Invest. Dermatol. 76 - (1981) 202]
3. Lipoxxygenase-Hemmer [Kl. Kragballe: Arch. Dermatol. 119 (1983) 548]; und
4. Pix Lithanthracis (Teerpräparate) und Dithranol, eine Übersicht findet sich bei: S. Gruner et. al.: Dermatol. Monatsschr. 173 (1987) 436).

Die genannten entzündungshemmenden therapeutischen Mittel haben jedoch bei äußerlicher Anwendung auch die folgenden Nachteile, nämlich:

- zu 1. Glukokortikoide: Hautatrophie, Hautalterung;
- zu 2. UV-Licht: Hautalterung, Provokation der Entstehung von Haut-Tumoren;
- zu 3. Lipoxxygenase-Hemmer: geringe Wirksamkeit bei äußerlicher Anwendung und toxische Nebenwirkungen, und
- zu 4. Pix Lithanthracis und Dithranol: Hautverfärbung, Lichtsensibilisierung sowie Geruchsbelästigung.

Aus der EP-A1 0 217 975 ist es bekannt, zur Behandlung der Schuppenflechte (Psoriasis) und anderer Hauterkrankungen definierte Salzmischungen auf die erkrankte Haut aufzutragen. Die Salzmischungen weisen dabei (in g/Kg Salzmischung, Rest zu 1.000 g ist Kristallwasser) die folgende Zusammensetzung auf, nämlich: Magnesium, Natrium, Kalzium, Kalium, Strontium, Eisen, Aluminium, Zink und Lithium. Die Zusammensetzung dieses Salzes entspricht etwa der Zusammensetzung des im Wasser des Toten Meeres gelösten Salzes.

Es konnte festgestellt werden, daß einige dieser Salze für die beabsichtigte Therapie vorteilhaft sind, während andere Salze bestimmte Funktionen der Haut hemmen, wie im folgenden näher ausgeführt wird.

So benötigen entzündungsauslösende Zellen der Haut (Langerhans-Zellen) intrazellulär Ca-Ionen, um funktionstüchtig zu sein, d.h. um eine Entzündung auszulösen. Das Einstürmen des Ca in die Zelle erfolgt durch Calcium-Kanäle. Es konnte festgestellt werden, daß diese Kanäle durch Magnesium blockiert werden.

Eine Reihe von "Entzündungsenzymen", nämlich primär die Lipoxxygenasen, aber auch Phospholipasen benötigen als Co-Enzym Ca, um sehr aktiv zu sein. Das Ca wird hierbei durch Mg verdrängt und es resultiert eine Hemmung der "Entzündungsenzyme".

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, der medizinischen Praxis neue Mittel in die Hand zu geben, die sich für die Therapie entzündlicher Hauterkrankungen, insbesondere von Ekzemen und der Psoriasis vulgaris (Schuppenflechte) besonders gut eignen. Die Erfindung geht dabei von der Erkenntnis aus, daß es zur Lösung der gestellten Aufgabe erforderlich ist:

- A) die Funktion epidermaler Langerhans-Zellen (ELZ) gezielt zu erniedrigen und gleichzeitig
- B) die Aktivität der epidermalen Lipoxxygenasen und der Phospholipase A 2 ("Entzündungsenzyme" der Haut) zu hemmen.

Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt bei einem Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Therapie entzündlicher Hautkrankheiten bzw. zur Abschwächung allergischer entzündlicher Reaktionen der Haut dadurch, daß Magnesium-Ionen in Form eines gelösten Magnesium-Salzes oder eines Magnesium-Salzgemisches verwendet werden.

In Weiterbildung der Erfindung werden in vorteilhafter Weise auch Magnesium-Ionen in Kombination mit Cd-, Co- und Mn-Ionen oder in Kombination mit einem dieser Ionen verwendet.

Die Konzentration des Magnesiums liegt in einem Bereich von 1,0 bis 30,0 Gewichtsprozente, wobei

das Magnesium in Salbengrundlagen, Lösungen, Wässer, Grundlagen für Zahncremes oder Kosmetika eingearbeitet ist.

Bei entzündlichen Hautkrankheiten wird das entsprechend eingearbeitete Magnesiumsalz äußerlich angewendet.

- 5 Nach der Erfindung eignen sich Mg, Mn, Cd, Co. bzw. deren Salze vorteilhaft für die Herstellung von Dermatika, Heilwässer, Zahncremes, Körperwaschmittel oder Kosmetika, so daß sie in Salbengrundlagen oder entsprechenden Trägersubstanzen inkorporiert werden, und in Form von Badezusätzen, Kopf- und Körperwaschmitteln, Zahncremes und Kosmetika verwendet werden können.

Das Wesen der Erfindung wird anhand einiger Ausführungsbeispiele näher beschrieben.

- 10 Epidermale Langerhans-Zellen (ELZ) sind an der Entstehung entzündlicher Hauterkrankungen ursächlich beteiligt, wie bei Ekzemen aller Art, die Psoriasis u.a..

Dieses Wissen basiert auf folgenden Erkenntnissen. Die Zellen besitzen auf ihrer Oberfläche Ia (beim Menschen HLA-DR) - Antigene

[L. Klareskog et al.: Nature 268 (1977) 248; G. Rowden et al.: Nature 268 (1977) 245],

- 15 sie phagozytieren Antigenmoleküle und sie sensibilisieren spezifische Lymphozyten

[L. Perry: Clin. Immunol. Immunophatol. 24 (1982) 204; I. Silberberg et al.: Cell. Immunol. 18 (1975) 453; G. Toews et al.: J. Immunol. 124 (1989) 445].

- 20 Danach gibt es zwei grundsätzliche Möglichkeiten bzw. Therapiemöglichkeiten, um die Entstehung entzündlicher Hauterkrankungen durch ELZ zu verhindern:

(1) Verminderung der Anzahl der Zellen in der Haut bzw. Alteration bestimmter Oberflächenantigene der Zellen (HLA-DR usw.),

(2) gezielte Beeinträchtigung der Funktion der ELZ. Eine Abnahme der Anzahl funktionstüchtiger ELZ wird gegenwärtig durch folgende Therapieprinzipien erreicht:

- 25 UV-Licht, einschl. PUVA;

[W. Aberer et al.: J. Invest. Dermatol. 76 (1981) 202; P.Friedman: Br. J. Dermatol. 105 (1981) 219; G. Strauss et al.: Lancet II (1980) 556],

Glukokortikoide,

[D. Belsito et al.: J. Exp. Med. 155 (1982) 291; M. Furne u. S.I. Katz] und

- 30 Pix Lithanthracis [S. Gruner et al.: Dermatol. Monatsschr. 173 (1987) 436].

Wie kürzlich festgestellt wurde, werden Makrophagen, d.h. antigenpräsentierende Zellen wie auch die ELZ, funktionell durch folgende Ionen in ihrer Funktion gehemmt: Mg, Mn, Cd, Co

[R.W. Tsien et al.: Ann. Rev. Biophys. Biophys. Chem. 16 (1987) 265; H.J. Woehlick et al.: Cell. Biol. Intl. Repts. 10 (1986) 517].

- 35 Daher sollten die o.g. Ionen bzw. alle Salze dieser Ionen durch ELZ initiierte Hautentzündungen hemmen. Die Hemmung wird durch äußerliche Anwendung erreicht. Weiterhin wurde kürzlich bekannt, daß epidermale Lipoxygenasen und die Phospholipase A 2 als Co-Enzyme Ca-Ionen benötigen, um voll funktionstüchtig zu sein

[(B.A. Burrall et al.: J. Invest. Dermatol. 91 (1988) 294].

- 40 Lipoxygenase- und die Phospholipase-Produkte sind an allen entzündlichen Vorgängen ursächlich beteiligt

[Übersicht: Ruzicka et al.: Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 100 (1984) 122].

Als Folge der Verdrängung des Calciums vor der "prothetischen" Gruppe der Lipoxygenasen resultiert demnach eine kompetitive Enzymhemmung und ein Abbruch aller durch Lipoxygenasen initiierten entzündlichen Prozesse. Eine Verdrängung des Calciums kann generell durch Magnesium-Ionen erreicht werden

- 45 [Übersicht: E. Carafoli u. J.T. Penniston: Spektrum der Wissenschaft, Januar 1988; S. 76-85].

Nach der Erfindung sind daher primär Mg und dessen Salze aufgrund der Hemmung der Funktion ELZ und der Hemmung der Aktivität von Lipoxygenasen nach äußerlicher Anwendung bei entzündlichen Hauterkrankungen therapiewirksam. Die äußerliche Anwendung erfolgt nach Inkorporation der o.g. Ionen in

- 50 Salben, Badezusätze, Zahncremes, Kopf- bzw. Körperwaschmittel und Kosmetika.

Zur Beweisführung für die entzündungshemmende Wirkung von Magnesium-Ionen nach äußerlicher Anwendung wurden folgende tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt:

BALB/c-Mäuse wurden gegenüber 1-Chloro-2,4-Dinitrobenzen (DNCB) artifiziell immunisiert. Nach der Immunisierung wurden die Ohren der Tiere äußerlich mit DNCB behandelt. Als Folge resultiert eine

- 55 entzündliche Reaktion und eine Zunahme der Ohrdicke. Diese ist ein Maß für die Intensität der entzündlichen Reaktion [G.H. Strauss et al.: Lancet II (1980) 556].

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, hemmt $MgCl_2$ die durch DNCB initiierte entzündlichen Reaktionen entscheidend.

Weiterhin wurde nachgewiesen, daß $MgCl_2$ auch Hautentzündungen beim Menschen hemmt. Hierfür wurden Patienten mit einer Formaldehyd-bzw. Nickel-Allergie zur epikutanen Testung mit Formaldehyd bzw. Nickel in Kontakt gebracht, wodurch sich eine massive Hautentzündung ergab. Es ergab sich jedoch dann eine sehr abgeschwächte Entzündung, wenn den gleichen Patienten Formaldehyd bzw. Nickel in Kombination mit $MgCl_2$ verabreicht wurden. Im Gegensatz zum $MgCl_2$, hemmte NaCl die Entzündung nicht.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

10

Kontaktüberempfindlichkeit gegen 1-Chloro-2,4-Dinitrobenzen (DNCB) - Nachweis und Hemmung durch $MgCl_2$

BALB/c-Mäuse, und zwar 5 Tiere pro Tiergruppe, wurden folgendermaßen gegen DNCB sensibilisiert:
 15 Applikation von 25 μ l einer 1%igen DNCB-Lösung (DNCB, gelöst in Aceton-Olivenöl, 4:1) an drei aufeinanderfolgenden Tagen (Tage -3, -2, -1) auf ein Hautareal des Rückens (0,5 cm x 0,5 cm) nach vorheriger Rasur. Nach fünf Tagen (Tag +5) wurde bei den gleichen Tieren 25 μ l einer 0, 5%igen, 0,25%igen oder 0, 125%igen DNCB Lösung ohne bzw. mit einem unterschiedlichen $MgCl_2$ -Gehalt (Tabelle 1) auf die dorsale Oberfläche beider Ohren aufgetragen (Prä-DNCB-Meßwert).

20 Die DNCB und $MgCl_2$ enthaltende Lösung wurde folgendermaßen hergestellt: $MgCl_2$ wurde in 95%igem Ethanol: Glycerin (4:1) gelöst, DNCB in 4:1 Aceton-Olivenöl. Danach wurden beide Lösungen entsprechend der in Tabelle 1 angegebenen Konzentrationen gemischt. DNCB allein wurde im Gemisch Ethanol : Glycerin : Aceton : Olivenöl aufgetragen. 24 Stunden später (Tag +6) wurde mit einem Mikrometer (Fa. Peacock Inc., Tokyo) die Ohrdicke gemessen (Post-DNCB-Meßwert). Die Ohrdickenzunahme resultierte als Folge der
 25 Kontaktsensibilisierung gegenüber DNCB infolge der primären dreitägigen DNCB-Applikation (Tag -3, -2, -1). Sie ergibt sich aus der Differenz des Post-DNCB-Meßwertes minus des Prä-DNCB-Meßwertes. Wie ersichtlich (Tabelle 1), hemmt $MgCl_2$ die durch DNCB ausgelöste entzündliche Reaktion entscheidend. Im Gegensatz dazu hat NaCl keine diesbezügliche Wirkung (Tabelle 1, Vergleich Nr. 7 mit Nr. 8 : p 0,01).

$MgCl_2$ wurde deshalb in einer Konzentration von 28% angewandt, weil im entzündungshemmenden
 30 Wasser des Toten Meeres $MgCl_2$ in dieser Konzentration enthalten ist. Entsprechend der vorgestellten experimentellen Befunde dürfte es sich bei dem heilsamen Salz des Wassers des Toten Meeres um $MgCl_2$ handeln.

35

40

45

50

55

Tabelle 1

DNCB - Sensibilisierung und Hemmung der "Challenge" - Antwort
durch MgCl₂ (BALB/c-Mäuse)

10	Tiergruppe (1)*	Ohrdickenzunahme (2)*
Nr.	"Challenge" Substanzen	(mm +/- SE)
15	1 DNCB 0,5 %	0,15 +/- 0,02
	2 DNCB 0,5 %	
20	+ MgCl ₂ 28 %	0,17 +/- 0,03
	3 DNCB 0,25%	0,14 +/- 0,02
25	4 DNCB 0,25%	
	+ MgCl ₂ 28 %	0,07 +/- 0,02
30	5 DNCB 0,125 %	0,14 +/- 0,02
	6 DNCB 0,125 %	
35	+ MgCl 28 %	0,02 +/- 0,01
	7 DNCB 0,125 %	
	+ MgCl ₂ 14 %	0,06 +/- 0,02
40	8 DNCB 0,125 %	
	+ NaCl 14 %	0,11 +/- 0,02
45	9 Kontrolle (DNCB 0,25 %, keine primäre DNCB-Sensibilisierung)	0,02 +/- 0,01

50

55

(1)* Jede Tiergruppe umfaßt 5 männliche BALB/c-Mäuse im Alter zwischen 4 und 6 Wochen.

5 (2)* Post-DNCB-Meßwert minus Prä-DNCB-Meßwert.

Statistische Unterschiede (WILCOXON-Test): Nr. 1/2: keine
signifikante Differenz; Nr. 3/4 : $p < 0,05$; Nr. 5/6 : $p <$
10 $0,001$; Nr. 5/7 : $p < 0,01$; Nr. 7/8 $p < 0,01$.

Beispiel 2:

15 Epikutane Testung - Applikation von Formaldehyd in Kombination mit bzw. ohne $MgCl_2$ bei Patienten mit Formaldehyd-Allergie

Als Folge der Applikation von Formaldehyd zusammen mit $MgCl_2$ bei Patienten mit einer Formaldehyd-Allergie resultiert eine deutliche, $MgCl_2$ -konzentrationsabhängige verminderte Kontaktsensibilisierungs-Reaktion. Zwecks Nachweises der entzündungshemmenden Wirkung von $MgCl_2$ wurde $MgCl_2$ in einer Endkonzentration von 28% bzw. 14% in die Salbengrundlage Unguentum emulsificans aquosum inkorporiert.

Die Zusammensetzung der Salbengrundlage ist wie folgt: Alcoholum emulsificans non ionogenicum 21,0 %, Cera perliquida 10,0 %, Glycerolum 5 %, Propylhydroxybenzionicum 0,06 %, Methylhydroxybenzionicum 0,14 %, Ethanolum (90 Vol%) 1,8 %, Aqua bidestillata 82,0 %. Formaldehyd wurde 5 %ig in die
25 Salbengrundlage inkorporiert.

Applikation von Formaldehyd in Kombination mit bzw. ohne $MgCl_2$ bei einem Patienten mit Formaldehyd-Allergie

30	(1) Rp. Formaldehyd	5,0
	$MgCl_2$	28,0
	Ungt. emulsificans aquos.ad	100,0
35	(2) Rp. Formaldehyd	5,0
	$MgCl_2$	14,0
	Ungt. emulsificans aquos.ad	100,0
40	(3) Rp. Formaldehyd	5,0
	Ungt. emulsificans aquos.ad	100,0

45 Aufgetragene Absolutmengen auf ein Hautreal von 0,5 x 0,5 cm : Formaldehyd : 0,45 mg; $MgCl_2 \times 8 H_2O$ (28 %) : 2,52 mg = 1,38 Mol/l; $MgCl_2 \times 6 H_2O$ (14 %) : 1,28 mg = 0,69 Mol/l.

Beispiel 3 :

50 Epikutane Testung - Applikation von Nickelsulfat in Kombination mit bzw. ohne $MgCl_2$ bei Patienten mit Nickel-Allergie und Vergleich der entzündungshemmenden Wirkung von $MgCl_2$ mit der des NaCl

Als Folge der Applikation von Nickelsulfat ($NiSO_4 \times 7 H_2O$) zusammen mit $MgCl_2$ bei Patienten mit
55 Nickel-Allergie resultierte ebenfalls eine gehemmte Kontaktsensibilisierungsreaktion. Diese war abhängig von der $MgCl_2$ - Konzentration. Im Gegensatz zum $MgCl_2$ hemmte NaCl die Nickel-induzierte entzündliche Reaktion nicht.

Applikation von Nickelsulfat ($NiSO_4 \times 7 H_2O$) in Kombination mit bzw. ohne $MgCl_2$ und Vergleich der

entzündungshemmenden Wirkung von MgCl_2 mit der des NaCl . Salbengrundlage wie im Beispiel Nr. 1. Applizierte Absolutmengen auf ein Hautareal von $0,5 \times 0,5 \text{ cm}$: Kontrolle: Applikation nur der Salbengrundlage

5	NiSO_4	5 %	: 0,45 mg $\text{NiSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	(= 0,18 Mol/l)
	MgCl_2	28 %	: 2,52 mg $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	(= 1,38 Mol/l)
10			+ 0,45 mg $\text{NiSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	(= 0,18 Mol/l)
	MgCl_2	14 %	: 1,26 mg $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	(= 0,69 Mol/l)
15			+ 0,45 mg $\text{NiSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	(= 0,18 Mol/l)
	NaCl	14%	: 1,26 mg NaCl	(= 2,4 Mol/l)
20			+ 0,45 mg $\text{NiSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$	(= 0,18 Mol/l)

Gemäß der Erfindung wird vorgeschlagen, Mg-Ionen in Form eines Salzes oder in seinen verschiedenen Salzen in wasserhaltige Salbengrundlagen, Lösungen, Zahncremes, Grundlagen für Körperwaschmittel oder Wasser einzuarbeiten.

25 In einer weiteren Lösung der Erfindung wird vorgeschlagen Mg-Ionen in Form eines Salzes oder in seinen verschiedenen Salzen in Kombination mit Ionen von Cd, Co und Mn bzw. deren Salze in wasserhaltige Salbengrundlagen, Lösungen, Zahncremes, Grundlagen für Körperwaschmittel oder Wasser einzuarbeiten.

30 Magnesium bzw. dessen Salze sind deshalb als entzündungshemmende Dermatika besonders geeignet, weil sie für den Menschen nicht toxisch sind.

Beispiel 4:

Herstellung entzündungshemmender Dermatika für die äußerliche Anwendung

35

40

45

50

55

Rp. $MgCl_2$ 28,0 (1)*
 Ungt. emulsificans aquos. ad 100,0

(1)* Konzentrationsbereiche : 1,0 bis 28,0
 Gewichtsprocente

Rp. $MgCl_2$ 14,0 (2)*
 Ungt. Alcohol. Lanae aquos. ad 100,0

(2)* Konzentrationsbereiche : 1,0 bis 14,0
 Gewichtsprocente

Rp. $MgCl_2$ 28,0 (1)*
 Aqua ad 100,0

(1)* Konzentrationsbereiche : 1,0 bis 28,0
 Gewichtsprocente

Anstelle von $MgCl_2$ können, wie oben ausgeführt, wegen der prinzipiell gleichartigen Wirkung auch folgende Ionen allein oder in Kombination mit Mg-Ionen äußerlich angewendet werden, nämlich Cd, Co, Mn.
 $MgCl_2$ sollte das heilwirksame Salz des Wassers des Toten Meeres sein. Durch UV-Licht kann dessen entzündungshemmende Wirkung noch verstärkt werden, beispielsweise durch die Thalasso-Helio-Therapie, Sole-Photo-Therapie, Balneo-Photo-Therapie.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Therapie entzündlicher Hautkrankheiten bzw. zur Abschwächung allergischer entzündlicher Reaktionen der Haut, **dadurch gekennzeichnet, daß** Magnesium-Ionen in Form eines gelösten Magnesium-Salzes oder eines Magnesium-Salzgemisches in Trägersubstanzen verwendet werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** Magnesium-Ionen in Kombination mit Cd-, Co- und Mn-Ionen oder mit einem dieser Ionen verwendet werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** Magnesium in Konzentrationen von 1,0 bis 30,0 Gewichtsprocente in Salbengrundlagen, Lösungen, Wässer, Zahncremes, Grundlagen von Körperwaschmitteln oder Kosmetika eingearbeitet werden.
4. Mittel, welche gemäß den Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3 hergestellt sind, **dadurch gekennzeichnet, daß** diese bei entzündlichen Hautkrankheiten äußerlich angewendet werden.
5. Verwendung der nach den Ansprüchen 1 bis 3 hergestellten Mittel für die Herstellung von Dermatika, Heilwässer, Zahncremes, Körperwaschmittel oder Kosmetika.
6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** $MgCl_2$ in den Konzentrationsbereichen von 1,0 bis 30,0 Gewichtsprocente in Ungt. emulsificans aquos. ad als Trägersubstanz eingearbeitet ist.

7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß MgCl_2 in den Konzentrationsbereichen von 1,0 bis 30,0 Gewichtsprozent in Ungt. Alcohol. Lanae aquos. ad eingearbeitet ist.
8. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß MgCl_2 in den Konzentrationsbereichen von 1,0 bis 30,0 Gewichtsprozent in Aqua ad eingearbeitet ist.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 10 1706

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.5)
X	DE-A-1 906 155 (L.L. BALASSA) * Ansprüche 1,6-8; Seite 9, Beispiel 4 *	1,2,4,5	A 61 K 33/06 A 61 K 33/32 // (A 61 K 33/32 A 61 K 33:24 A 61 K 33:06)
X	----- DATABASE WPI/L, DERWENT, Nr. 87-134376, Derwent Publications Ltd, London, GB; & SU-A-1 258 413 (A.P. SUVOROV) * Zusammenfassung *	1	
A	----- FR-A-2 612 775 (J.N. THOREL) * Anspruch 1; Zusammenfassung *		
A	----- FR-A-2 122 613 (COMPREHENSIVE PHARMACEUTICALS LTD) * Anspruch 1 *		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL.5)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschließdatum der Recherche 14-08-1990	Prüfer BERTOCCHI C.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1203 (01/87) (P0400)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.